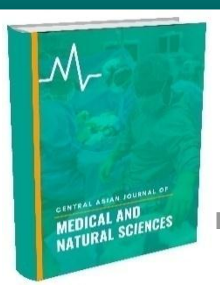
CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES



Volume: 03 Issue: 03 | May- Jun 2022 ISSN: 2660-4159

http://cajmns.centralasianstudies.org

Альтернативная Антиагрегантная Терапия С Оценкой Центральной И Внутрипопечной Гемодинамики При Хронической Болезни Почек (Обзор Литературы)

1. **Хакимова М. Ф.**

Received 23th Apr 2022,
Accepted 25th May 2022,
Online 18th Jun 2022

[1,] Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

Аннотация: Анализ данных литературы и собственные исследования позволили выявить новые закономерности нарушений системы гемостаза при различных заболеваниях почек. Показано, что при патологии почек изменения в система гемокоагуляции следует рассматривать как трансформацию стационарных уровней свертывающего и противосвертывающего звена, а не только как гипер- или гипо гемокоагуляцию согласно концепции ДВС – синдрома.

Ключевые слова : хроническая болезнь почек, антиагрегантная терапия, дипиридамол, прасугрел, аллтромбосепин.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является исходом многих заболеваний почек и характеризуется необратимым прогрессирующим снижением функции почек, что приводит к нарушению гомеостаза внутренней среды организма. ХПН проявляется клинико-лабораторным симптомокомплексом, отражающим поражение практически всех органов и систем больного, в том числе системы гемостаза [1,2].

В настоящее время получены экспериментальные и клинические данные, показывающие, что важным механизмом патогенеза может быть нарушение гемокоагуляции как местно в почках, так и распространенное с захватом микроциркулярного русла других органов [3,4,5].

Нарушения кровообращения отмечаются уже в ранних стадиях ХБП, а при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 60мл/мин частота их драматически возраста [6]. Ведущим звеном поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП является ремоделирование сосудов – изменение их структуры и футкции в ответ на воздействие патологических факторов. Ремоделирование сосудистой стенки при ХБП возникает под действием многочисленных сердечно-сосудистых факторов риска, как традиционных (артериальная гипертензия – АГ, в том числе изолированная систолическая АГ, метаболический синдром, курение), так и обусловленных непосредственно поражением почек (протеинурия, анемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, гипергомоцистеинемия) [6,7].

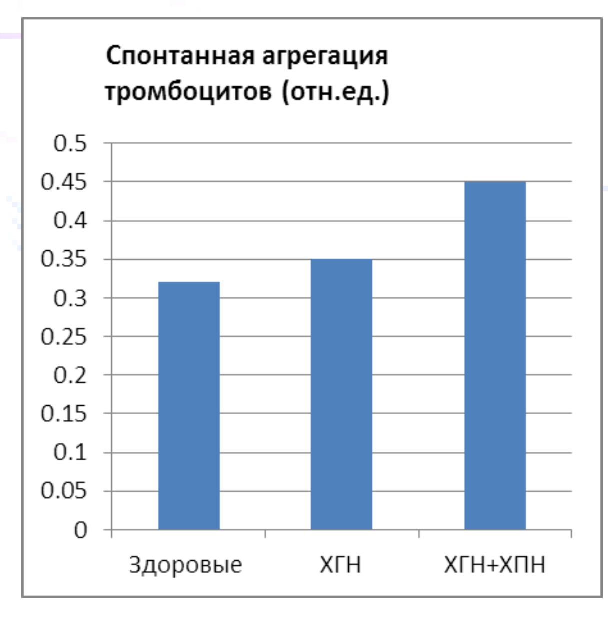
Исследователи находят при заболеваниях почек гипер- или гипокоагуляцию, т.е. разнонаправленные изменения в система гемостаза. Такая мозаичность коагулопатических

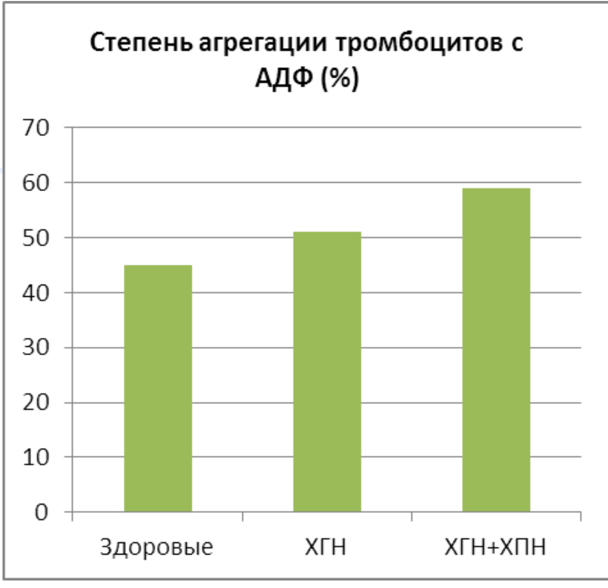
расстройств при патологии почек до настоящего времени не нашла должного обьяснения. Поэтому мало разработаны способы коррекции этих осложнений.

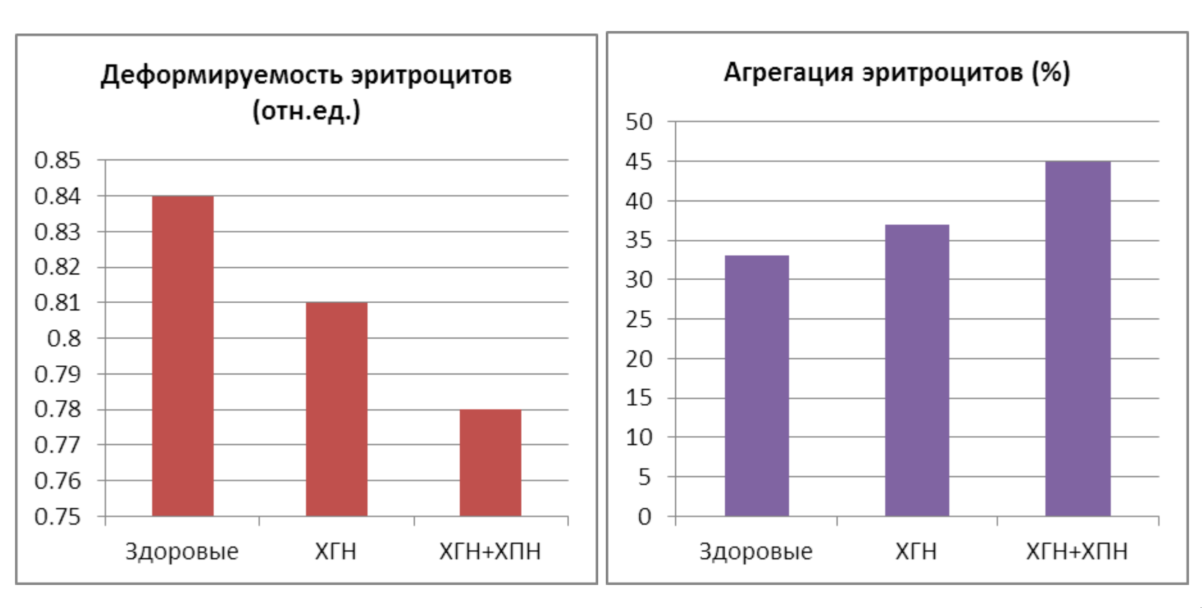
Анализ данных литературы и собственных исследований показал, что ниболее выраженные изменения в системе гемостаза отмечаются при смешанной форме хронического гломерулонефрита, особенно при развитии хронической почечной недостаточности, а также нефротическом синдроме, геморрагической лихорадк с почечнымсиндромом (ГЛПС), гемотурическом варианте хронического нефрита, нефропатии беременных и остром гломерулонефрите (остром нефротическом синдроме) [8-15].

При хронических же заболеваниях АТ-III резко снижается, что связано с повышением проницаемости мембран клубочков и выделением этого антикоагулянта в мочу. Не исключено, что АТ-III расходуется на инактивацию, активированных факторов гемокоагуляции, а также на образование комплексов с ПДФ и гепарином и выделением в мочу [8-14,16].

У больных хроническим гломерулонефритом достоверно возрастает степень агрегации тромбоцитов с АДФ.(рис.1) У больных ХПН достоверно выше спонтанная и индуцированная АДФ агрегация тромбоцитов ($p<0,01$). Также существенно различие в спонтанной агрегации эритроцитов ($p<0,05$) в сравнении с группами здоровых и хроническим гломерулонефритом без нарушения функции почек. Помимо этого нарастает ухудшение деформирующей способности эритроцитов. У больных хроническим гломерулонефритом с сохраненной функцией почек ухудшается деформируемость эритроцитов по сравнению с таковыми у здоровых (рис.1). в условиях уремической интоксикации нарастают нарушения реологии крови, о чем свидетельствует нарушение деформируемости эритроцитов. [17]







Примечание достоверные различия рассмотрены в числителе по сравнению со здоровыми (*/*), а в знаменателе между больными ХГН (*/*): * - p<0,05, **-p<0,02, ***-p<0,01

Рис.1. Состояние агрегации тромбоцитов, еритроцитов, деформирующей способности эритроцитов у с больных ХПН.

Учитывая полученные данные можно следующим образом представить роль нарушений гемостаза в прогрессировании хронической почечной недостаточности (рис.2). Азотемия ведет к повреждению эндотелия сосудов, что запускает целый каскад патологических реакций. Повышается уровень фактора Виллебранда, что ведет к увеличению агрегации эритроцитов и их сладжу. В результате повреждения эндотелия сосудов выделяется АДФ и коллаген, которые способствуют высвобождению и активации пластинчатых, а также плазменных факторов свертывания, повышению агрегации тромбоцитов. [18,19]



- нарушение микроциркуляции в клубочке

- снижение клубочковой фильтрации

- редукция капиллярного русла

Склерозирование клубочков прогрессирование ХПН

Рис. 2. Роль нарушений гемостаза в генеза прогрессирования хронической почечной недостаточности

В последнее время изучение внутрипочечной гемодинамики с помощью ультразвуковых методов приобретает все большее значение для оценки состояния сосудистого русла при различной почечной патологии, поскольку данная методика является неинвазивной и позволяет выявить изменения в сосудистом русле прижизненно. Оцениваемые качественные и количественные показатели являются весьма информативными. [20,21]. Изменения в почечных сосудах в виде пролиферативного эндартериита, атеросклероза, фиброза интимы внутрипочечных артерий, закономерно возникающие при диффузных заболеваниях с поражением паренхимы почек (хронический гломерулонефрит (ХПН), тубулоинтерстициальный нефрит) проявляются повышением индексов сосудистого сопративления на уровне внутрипочечных артерий [21,22,23]. В настоящее время описаны особенности внутрипочечной гемодинамики у больных различными клиническими вариантами ХГН [21,22]. Предиктором снижения функции почек является достоверный рост скоростных параметров кровотока с постепенным их снижением и ростом индексов со-противления [22].

Современная статистика показывает, что почти 25 миллионов человек ежегодно погибают от тромбозов. При этом более 18 миллионов людей по-гибают от артериальных тромбов вследствие атеро-тромбоза и более 6 миллионов от венозного тромбо-эмболизма (венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии).

Изучение механизмов тромбообразования убедительно показало важнейшую роль тромбоцитов в этом процессе. В артериальных сосудах инициация тромбоза происходит в результате адгезии, акти-вации и агрегации тромбоцитов в местах патологического повреждения сосудистой стенки, которое чаще всего является результатом разрушения атеросклеротической бляшки. Современные антиагреганты способны на разных уровнях препятствовать участию тромбоцитов в процессе внутрисосудистой гемокоагуляции. Тем самым они снижают риск тромбоза, но при этом способны повышать риск кровотечений [24].

Видимо, правильнее говорить не о гиперкоагуляции, а о переходе (трансформации) стационарной системы гемостаза с одного на другой уровень, определяемый функциональной мобильностью свертывающего и противосвертыващего звена. Эти системы находятся в реципрокных взаимоотношениях. При почечной недостаточности (ХПН) эта сопряженность может нарушаться не столько за счет повышения активности протромбиназы, сколько в результате угнетения механизмов, поддерживающих жидкое состояние крови. Резкое снижение литических и антикоагулянтных свойств комплексов гепарина является важнейшей причиной, вызывающей рассогласование в системе РАСК при заболеваниях почек. Клинически это проявляется тромбоэмболическими осложнениями.

Известно, что концентрация прокоагулянтов в крови здоровых людей также всегда выше, чем это необходимо для полноценной остановки кровотечения.

Следует знать, что в ходе клинических исследований была подтверждена эффективность лишь таких препаратов, как АСК, блокаторов рецепторов АДФ P2Y, (тиклопидин, клопидогрель,

прасугрель, тикаглерол), дипиридамола и антагонистов гликопротеинов 2Б-3А для внутривенного применения. [24].

Группу блокаторов рецепторов АДФ — P2Y., представляют препараты тиклопидин, клопидогрель,тикаглерол, празугрель. Противотромбоцитарным действием обладают не сами тиклопидин и клопидогрель, а их метаболиты, которые образуются в печени. Данные вещества ингибируют агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ), вызывая необратимые изменения в рецепторе АДФ тромбоцитов, который получил название P2Y [25].

Прасугрел : - представитель третьего поколения тиенопиридинов оказывает более быстрый и мощный ингибирующий эффект, чем стандартные дозы клопидогреля [26].

Тикаглерод — первый представитель нового класса антиагрегантов — циклопентилтриазолопиридинов. Отличительное свойство препарата состоит в том, что он оказывает прямое воздействие на рецепторы АДФ - P2Y и эффект этого препарата не зависит от особенностей печеночного метаболизма и состояния кишечника [26,27].

Дипиридамол является представителем пиримидопиримидинов и обладает способностью угнетать функции тромбоцитов и вызывать вазодилатацию [28]. Ингибиция функции кровяных пластинок осуществляется за счет подъема внутритромбоцитарного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что происходит вследствие ингибиции фосфодиэстеразы цАМФ, а также за счет блокады входа аденозина. Некоторые сложности в получении противотромботического эффекта определяются большой вариабельностью его абсорбции. Создание новой лекарственной формулы, которая обладает медленным пролонгированным выделением препарата, повысило его эффективность (в таблетке содержится 200 мг дипиридамола) .

Таким образом, у больных с консервативно-курабельной стадией ХПН выявлено распространенное повреждение сосудистой стенки и активация тромбоцитарного гемостаза, что является основой для развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Это ведет к нарушению микроциркуляции в клубочках, снижению скорости клубочковой фильтрации и редукции капилярного русла с последующим склерозированием почечных клубочков.

Список использованной литературы:

1. Лечение хронической почечной недостаточности / Под. ред. С.И. рябова – СПб.; 1997. – 448 с .

2. Неймарк М.И. Нарушение гемокоагуляции и фибринолиза у больных ХПН в процессе лечения гемодиализом и пути их коррекции. / Тер. архив. – 1984. - №7. – С. 48-53.

3. Vassali P., Vc Gluskey R.T. The pathogenic rolt of the coagulation in rabbit. Masugi-nephritic. Amer. J. Patholog 1984; 45(4): 653-677.,

4. Vassali P., Vc Gluskey R.T. The coagulation process and glomerular disease. Amer. J. Med. 1965; 39(2): 179-183.,

5. Vassali P., Vc Gluskey R.T. Galley G. Pathogenic role of coagulation in humen glomerulonephritis. Clin. Res. 1965; 13 (2): 316.

6. Кутырина И.А. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. В кн.: Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2009. С. 608 – 16. [Kutyrina I.A. Vascular remodeling in chronic renal failure. In:

Nefrologiya. Natsional’noe rukovodstvo [Nephrology. National Guide]. Mukhin N.A. editor. Moscow: GEOTOR-Media; 2009. P. 608-16].

7. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb; 39 (2 Suppl1): S1 – 266.
8. Сократов Н.В. Роль почек в регуляции свертывания крови и фибринолиза. В:кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. IV Всес. Конф. Саратов: 1975. 357-358.
9. Сократов Н.В., Башков Г.В. Состояние неферментативного фибринолиза при различных заболеваниях почек. Тер. архив 1983; 6: 55-58.
10. Сократов Н.В. Состояние свертывания крови и фибринолиза при остром гломерулонефрите. Врач. дело 1983; 4: 70-72.
11. Сократов Н.В., Кирсанов В.Ф. Состояние гемостаза при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Врач. дело 1983; 10: 106-108.
12. Сократов Н.В. Показатели тромбоэластографии и неферментативного фибринолиза при различных заболеваниях почек. Клин. мед. 1983; 10:43-48
13. Сократов Н.В. состояние систем гемостаза каллекреина и комплемента при заболеваниях почек. Нефрология 2004; 2; т.8: 40-43.
14. Сократов Н.В. « Способ лечения заболеваний почек». Патент на изобретение №218283 от 27 мая 2002 года, действующий с 5 мая 1999 года. Изобретения. Полезный модели 2002; 15: 210.
15. Андреев С.В., Кубатиев А.А. Молекулярные механизмы активации и дезактивации тромбоцитарных мембран. В кн.: Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии. М, 1982: 19-22.
16. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. – 2-е перераб., испр. И доп. – Новгород: Изд-во НГМА, 1998. 191.
17. Гринштейн Ю.И. Ивлиев С.В. Татаренко Н.Е “ Особенности гемостаза при гломерулонефрите и хронической почечной недостаточности “.
18. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / М.: «Ньюдиамед», 2001. – 296 с.
19. Francis C., Marder V.J. clin. Invest. 1987. - №80. – P. 1459-1465.
20. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. ультразвуковая ангиология. – 3-е изд.доп.и перераб. – М.: Реал Тайм,2007. – 416 с.
21. Полещук Л.А. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек. Обзор литературы // Нефрология и диализ. – 2006. Т. 8. №3. – С. 225-232.
22. Глазун Л.О., Полухина Е.В., Петричко М.И., Езерский Д.Л. Комплексная ультразвуковая оценка прогрессирования хронической почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом // Ультразв. и функц. диагн. – 2002.– №3. – С.10-19.
23. Lee S.K., Sheu C.S., Lin M.E., et al. Color Doppler Ultrasoundevaluation of renal parenchymal diseases // Ultrasound in Medand Biol. — 1994. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 161.
24. Попова Л.В., Бокарев И.Н. «Применение антиагрегантов в клинической практике» Практическая медицина – 6 (82) сентябрь 2014 (22-28 ст).

25. Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. An drugs // Chest. – 2008. – 133 (6 suppl). – 199s-233s. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1849-60.

26. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. et al, for PLATO investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive stategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P.283-293.

27. Hamm C.W., Bassand J. –P., Agewall S. at al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST- segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal. – 2011. – Vol. 32. – P. 2999-3054.

28. De Schryver E.L., Algra A., van Gijn J. Dipyridamole DIpyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. – 2008 Nov. – Vol. 79 (11). – P. 1218-23.

